

Title	CD28 superagonist-induced regulatory T cell expansion ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats
Author(s)	宮里, 研郎
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58981
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	宮 里 研 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 4 8 1 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 23 年 4 月 27 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	CD28 superagonist-induced regulatory T cell expansion ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats (抗 CD28superagonist 抗体の制御性 T 細胞の選択的増殖作用によるメ サンギウム増殖性実験腎炎に対する治療効果の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 楽木 宏実 (副査) 教 授 竹田 潔 教 授 野々村祝夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

腎炎では、メサンギウム細胞と基質の増殖により糸球体疾患の増悪や糸球体硬化が起り、単球・マク
ロファージの浸潤がその病勢や重傷度に深く関わっていることが知られている。

また、抗 CD28superagonist 抗体(JJ316)は、様々な免疫反応の抑制に重要な役割を果たしている制御性
T 細胞を選択的に増殖させる効果があることが確認されており、いくつかの実験自己免疫疾患モデルに対
しその治療効果が認められている。

そこで我々は、JJ316 により誘導された制御性 T 細胞を介して、マクロファージを制御することにより、
メサンギウム増殖性腎炎の病勢を抑えることができるのではないかと考え治療効果の検討を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

Thy1 腎炎は、抗 Thy1 抗体(1-22-3 抗体)投与後にマクロファージの浸潤を伴ったメサンギウム細胞の増
殖を特徴とするメサンギウム増殖性糸球体腎炎を発症する実験モデルである。

Wistar ラットを normal 群、Thy1 腎炎群、Thy1 腎炎+JJ316 群の 3 群(n=12)に分け、day0 に normal 群
には生食、Thy1 腎炎群、Thy1 腎炎+JJ316 群の 2 群には 1-22-3 抗体を静注し、day3 に normal 群、Thy1
腎炎群に生理食塩水、Thy1 腎炎+JJ316 群に JJ316 を投与。その後、day6 に 3 群 6 匹ずつの腎組織を採取
し、免疫組織染色にて、Treg に特異的に発現する FoxP3、macrophage に発現する CD68 (ED1)、“alternatively
activated macrophage”と呼ばれる免疫抑制に関わる macrophage に発現すると言われる CD163 (ED2)を評価
した。FoxP3 陽性細胞は normal 群、Thy1 腎炎群と比べて Thy1+JJ316 群の腎組織内に有意に多く浸潤して

いるのが認められた。ED1 陽性細胞の浸潤は normal 群と比べて Thy1 腎炎群で増加し、CD28SA の投与によ
り減少した。正常腎では全く認められない ED2 陽性細胞は、Thy1 腎炎群でもほとんど認められなかったが、
JJ316 投与群の糸球体で有意に増加した。これらを分離した糸球体の mRNA 量を real time PCR にて確認し
たところ、FoxP3、CD163 とともに JJ316 投与群で Thy1 腎炎群よりも明らかに発現が多く認められた。

Treg 誘導による腎糸球体での各種サイトカインの影響を調べるため、day6 の分離糸球体で real time PCR
を施行し評価した。炎症系サイトカインである IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 は正常群と比べ Thy1 腎炎群で有意
に増加したが、JJ316 投与群により有意に減少した。免疫抑制系サイトカインの IL-10 は Thy1 腎炎群と比
べ JJ316 投与群で有意に増加していた。

day8 に尿と血液を採取し(n=6)、尿蛋白と BUN、Cr で治療効果を評価した。尿蛋白は、Thy 腎炎群で明ら
かに増加し、治療群では正常群とほぼ同等に改善した。BUN、Cr も同様に、腎炎群で明らかに上昇し、治
療群でほぼ正常化していた。尿蛋白、BUN、Cr とも有意な治療効果が確認できた。

Day8 (n=6)に採取した腎組織の PAS 染色では、腎炎群にて重度のメサンギウム細胞増殖と基質の拡大が認め
られたが、治療群では明らかに改善が認められていた。

〔 総 括 〕

CD28SA の投与により、Treg が選択的に増殖した結果、Thy 腎炎の糸球体に Treg と”alternative activated
macrophage”の浸潤を増加することが確認できた。これにより、腎炎の糸球体で増加した炎症系サイトカ
インが低下し、逆に、免疫抑制系の免疫抑制系サイトカインが増加しているのが認められた。

これらの知見から、CD28SA が Treg を介して、IL-10 を増加させることにより、“alternative activated
macrophage”を誘導し、腎炎を軽快させたことが考えられた。この結果は、今後糸球体腎炎に新たな治療の
可能性を示唆するものであると期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腎炎の進展においては、マクロファージが重要な役割を果たしている。それらは、炎症を惹起するClassically
activated Macrophageと、免疫を抑制したり組織を修復したりAlternatively activated Macrophageが存在する。今
回、制御性 T 細胞(Treg)を優先的に増殖させる作用のある抗CD28 superagonist抗体(CD28SA)という抗体を使用し、増
殖活性化されたTregが、組織のマクロファージを免疫抑制作用のあるAlternatively activated Macrophageに誘導し、
腎炎を抑制するかを検討した。Wistarラットをnormal control群、疾患群、治療群の3つに分け、疾患群と治療群に対
し、day0にMesangiolyticによるメサンギウム増殖性腎炎を誘発する抗Thy1抗体を静脈投与し、day3に治療群にのみ
CD28SAを投与。その後、day6とday8に検体を採取した。治療群において、炎症系サイトカインの抑制や免疫抑制系の
サイトカインの増加、またTregやAlternative activated Macrophageが多く誘導されてきているのが確認された。尿
所見、血液所見、病理組織上明らかな改善が認められた。CD28SAにより制御性T細胞が優先的に増殖し、Alternatively
activated Macrophageを誘導して、メサンギウム増殖性実験腎炎を軽快させることが確認された。
この論文内容は学位の授与に値すると考えられる。